

Silvana Sofia Bastos Lourenço

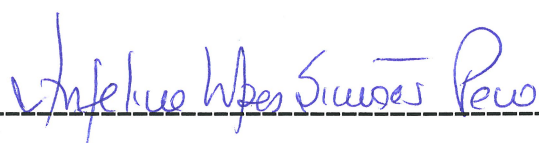
Avaliação da contaminação, persistência e risco ambiental dos anti-dislipidémicos em águas

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014

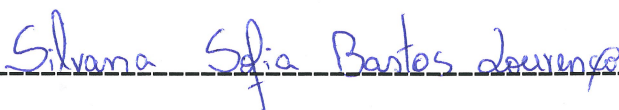


A Orientadora:

A handwritten signature in blue ink, reading "Angelina Lopes Simões Pena", is written over a horizontal dashed line.

(Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena)

A Aluna:

A handwritten signature in blue ink, reading "Silvana Sofia Bastos Lourenço", is written over a horizontal dashed line.

(Silvana Sofia Bastos Lourenço)

Eu, Silvana Sofia Bastos Lourenço, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010046, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014.

(Silvana Sofia Bastos Lourenço)

The scientist is not a person who gives the right answers, he's one who asks the right questions

Claude Lévi-Strauss

Agradecimentos...

À Doutora Angelina Pena, orientadora da monografia, pela disponibilidade, ajuda e preocupação demonstradas ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais, irmão, amigos e familiares, por todo o apoio e paciência ao longo deste período.

E por fim à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Índice

Lista de abreviaturas	2
Resumo/Abstract	3
1. Introdução	4
2. Legislação & Risco ambiental dos fármacos	5
3. Consumo de fármacos	7
3.1. Consumo de fármacos em Portugal	7
4. Medicamento como importante fonte de contaminação ambiental	9
4.1. Fontes de contaminação ambiental	9
5. VALORMED	11
6. Terapêutica anti-dislipidémica	13
6.1. Inibidores competitivos da HMG-CoA redutase – Estatinas	13
6.1.1. Mecanismo de ação	13
6.1.2. Farmacocinética	14
6.2. Derivados do ácido fólico – Fibratos	14
6.2.1. Mecanismo de ação	14
6.2.2. Farmacocinética	15
7. Destino ambiental	15
7.1. Estudos de monitorização	17
7.1.1. Fibratos	17
7.1.2. Estatinas	18
8. Risco Ambiental	19
8.1. Estudos de ecotoxicidade	19
8.1.1. Fibratos.....	19
8.1.2. Estatinas	21
9. Conclusão & Perspetivas futuras	22
10. Referências bibliográficas	23

Lista de abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

Apo CIII – Apoproteína C-III

DCI – Denominação Comum Internacional

EC₅₀ – Concentração efetiva mediana

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ETARs – Estações de tratamento de águas residuais

EU – União Europeia

EUA – Estados Unidos da América

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HMG-CoA redutase – 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

LC₅₀ – Concentração letal mediana

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LOEC – Menor concentração com efeito observável

LPL – Lípase lipoproteica

OMS – Organização Mundial de Saúde

PPAR – Recetores ativados por proliferadores de peroxissomas

SNS – Sistema Nacional de Saúde

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

WWTP – *Wastewater treatments plants* (Estações de tratamento de águas residuais)

Resumo

Os medicamentos são uma classe emergente de contaminantes ambientais e a presença dos seus resíduos no ambiente encontra-se descrita na literatura científica. Eles são substâncias biologicamente ativas e persistentes o que os torna capazes de se acumularem e de produzirem efeitos tóxicos mesmo após os processos pelos quais as águas passam nas estações de tratamento das águas residuais (ETARs). Estudos de monitorização e de ecotoxicidade destes compostos, principalmente no ambiente aquático, são hoje uma preocupação e uma realidade em vários países.

Parecem ser os efeitos a longo prazo os mais preocupantes para os ecossistemas, os organismos que neles habitam e até mesmo para o Homem. Contudo, atualmente ainda se realizam mais estudos de ecotoxicidade aguda do que de ecotoxicidade crónica.

Neste trabalho analisaremos as diferentes fontes de contaminação, o destino ambiental e a persistência dos produtos farmacêuticos em geral. Por fim, na análise dos estudos de monitorização de ecotoxicidade, daremos uma atenção mais específica aos anti-dislipidémicos que se têm demonstrado como uma das classes terapêuticas mais preocupantes na contaminação de águas.

Abstract

The drugs are an emerging class of environmental contaminants and the presence of their waste in the environment is described in the scientific literature. Because they are active and persistent biologically substances, they are able to accumulate and produce toxic effects even after the processes of water treatment in the wastewater treatments plants (WWTP). Nowadays, monitoring and ecotoxicity studies of these compounds, especially in the aquatic environment, are a concern and a reality in several countries.

The long-term effects seem to be the most concerning for ecosystems, organisms inhabiting them and even for humans. Nevertheless, are carried out more acute than chronic ecotoxicity studies.

In this paper we'll approach the different contamination sources, destination and the persistence of pharmaceutical products in general. Finally, in the ecotoxicity monitoring studies analysis we'll pay special attention to anti-dyslipidaemic because they have been considered one of the most worrying therapeutic classes in the water contamination.

I. Introdução

Hoje em dia, são consumidas anualmente toneladas de medicamentos em todo o mundo com o objetivo de prevenir, diagnosticar ou curar doenças e sintomas, para que desta forma se melhore a qualidade de vida e diminua a mortalidade tanto dos seres humanos como dos animais. Este consumo, que se verifica ser em maior quantidade nas sociedades modernas, tem vindo a aumentar a nível internacional e a nível nacional. Assim sendo, aumentam também os resíduos de fármacos lançados para o ambiente e principalmente para o meio hídrico. Visto que os produtos farmacêuticos possuem efeito biológico e são desenhados para serem persistentes, para que consigam exercer o seu efeito terapêutico no organismo antes de serem inativados, eles vão conseguir resistir, acumular-se na água e exercer assim alguns efeitos nefastos no meio e nos seres vivos que com ela contactam.

Foi já na década de 70 que os EUA destacaram a presença de produtos farmacêuticos no meio ambiente como um problema. Contudo só em meados da década de 90 é que os avanços das técnicas analíticas permitiram o crescimento dos conhecimentos sobre esta temática dado que diminuíram de forma significativa os limites de deteção e quantificação destes compostos no ambiente.^[1]

Atualmente, a cromatografia líquida de alta resolução, juntamente com a espectrometria de massa e a extração de fase sólida (que realiza uma pré-concentração), são técnicas muito utilizadas para determinar a concentração de vários compostos em ambientes aquáticos, dado que permitem limites de deteção na ordem dos $\mu\text{g.L}^{-1}$ – ng.L^{-1} .^{[1][2]}

Além dos programas de monitorização, existem também estudos de ecotoxicidade que provam que esta contaminação pode provocar vários efeitos adversos. Estes efeitos, que na sua maioria ocorrem a partir de uma exposição continuada e que se acumulam lentamente, podem ser notados apenas várias gerações mais tarde e afetar a sustentabilidade das populações. Assim sendo, a contínua introdução de medicamentos em águas, poderá constituir um risco tanto para os organismos aquáticos como para os seres humanos.^[1]

A relevância deste tema já fez com que a atual legislação da UE e dos EUA obrigasse os novos medicamentos a submeterem-se a uma avaliação de risco ambiental.^[1]

A Sociedade Internacional de Farmacovigilância (ISoP) tem tido um papel ativo e a ecofarmacovigilância é hoje em dia considerada como uma parte integrante da farmacovigilância.

No Regulamento (UE) N.º 1235/2010, de 15 de Dezembro de 2010 está escrito “A

poluição das águas e dos solos por resíduos farmacêuticos constitui um problema ambiental novo. Os Estados-Membros deverão estudar medidas para fiscalizar e avaliar o risco de efeitos desses medicamentos para uso humano sobre o ambiente, incluindo aqueles que possam ter incidência na saúde pública. Com base, nomeadamente, nos dados recebidos da Agência, da Agência Europeia do Ambiente e dos Estados-Membros, a Comissão deverá elaborar um relatório sobre as dimensões do problema e avaliar a necessidade de alterar a legislação da União sobre medicamentos para uso humano ou outra legislação aplicável da União.”^[3]

Uma vez que diversos estudos revelam que os anti-dislipidémicos são dos grupos terapêuticos mais detetados no meio aquático a nível mundial, o nosso trabalho abordará mais especificamente esta classe terapêutica. Esta predominância pode ser explicada pelo facto deste grupo terapêutico ser abundantemente prescrito e consumido pelas populações, para reduzir os níveis de gordura no sangue e assim evitar complicações mais graves como por exemplo as doenças cardiovasculares.^[4]

2. Legislação & Risco ambiental dos fármacos

Para que um medicamento possa ser comercializado num Estado Membro (à exceção, sob certas condições, dos medicamentos radiofarmacêuticos preparados no momento da sua utilização) necessita que lhe seja emitida uma autorização de introdução no mercado (AIM). É então importante referir que, Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, para a obtenção da AIM de qualquer medicamento, é necessária a apresentação de provas que justifiquem medidas de segurança ou preventivas relativamente ao armazenamento dos medicamentos e à sua eliminação.^[5]

A Diretiva Europeia 92/18/EEC introduziu pela primeira vez, a exigência de avaliação dos riscos ambientais como requisito à obtenção de autorização de comercialização para fármacos de uso veterinário. Para este efeito, a agência europeia do medicamento (EMA) publicou uma Nota de Orientação, onde são estabelecidas diretrizes para avaliar o risco ambiental dos fármacos de uso veterinário. Posteriormente, a Comissão Europeia alargou as suas preocupações aos fármacos de uso humano e publicou a Diretiva 2001/83/EC que foi posteriormente alterada pela Diretiva 2004/27/EC. Estas diretivas estabeleceram que a autorização de comercialização para novos medicamentos de uso humano deve ser acompanhada de uma avaliação do risco ambiental, cujas diretrizes são estabelecidas pela EMA.^[1] Essa avaliação, que é feita tanto para fármacos de uso humano como de uso

veterinário, é dividida em duas fases. Na primeira estima-se a exposição ambiental dos fármacos e dos seus metabolitos, e na segunda avalia-se o seu destino e os seus efeitos no ambiente. Contudo, os fármacos de uso humano só necessitam da segunda fase de avaliação, se a concentração ambiental prevista nas águas superficiais for igual ou superior a $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$ ou se pertencerem à classe dos desreguladores endócrinos.^{[1][6][7]}

Apesar desta tentativa de diminuir os impactos dos produtos farmacêuticos sobre o ambiente, existe uma lacuna na legislação relativa à contaminação ambiental. Tal acontece porque são muito escassos os estudos conclusivos relativamente à toxicidade crónica, o que torna impossível inferir o risco a longo prazo tanto dos fármacos como dos seus metabolitos no ambiente e seres vivos que nele habitam. Caso haja incerteza quanto ao risco ambiental e o fármaco tenha sido aprovado, pode existir uma continuação da avaliação de certos aspetos relacionados com a exposição dos ecossistemas e os efeitos a longo prazo.^[1]

Além de tudo isto há também legislação que obriga a avaliar os riscos potenciais para o ambiente dos medicamentos e a implementar medidas para mitigar danos. Na Diretiva 2013/39/EU, de 12 de Agosto, que altera as Diretivas 2000/60/CE e 2008/105/CE no que diz respeito às substâncias prioritárias no domínio da política da água, está escrito “A poluição química das águas de superfície constitui uma ameaça para o meio aquático, com efeitos como toxicidade aguda e crónica para os organismos aquáticos, acumulação no ecossistema e perda de habitats e de biodiversidade, além de constituir uma ameaça para a saúde humana. As causas da poluição deverão ser identificadas e as emissões deverão ser tratadas na fonte, com carácter de prioridade, da maneira mais eficaz, em termos económicos e ambientais.”. No mesmo documento legal lê-se ainda que “**A contaminação das águas e dos solos por resíduos farmacêuticos constitui uma preocupação ambiental nova.** A avaliação e o controlo do risco dos medicamentos para o meio aquático, ou por intermédio deste, deverão ter em devida consideração os objetivos ambientais da União. A fim de atender a esta preocupação, a Comissão deverá estudar os riscos dos efeitos ambientais dos medicamentos e fornecer uma análise da pertinência e eficácia do quadro legislativo vigente na proteção do meio aquático e da saúde humana por intermédio do meio aquático.”^[8]

No seu Artigo 8 esta Diretiva estabelece a 1ª Lista de Vigilância que “(...) deve conter um número máximo de 10 substâncias ou grupos de substâncias (...) As substâncias a incluir na lista de vigilância devem ser selecionadas de entre aquelas em relação às quais a informação disponível indique que podem representar um risco significativo, a nível da União, para o meio aquático, ou por intermédio deste, e para as quais os dados de

monitorização sejam insuficientes.”. Foram incluídos nesta lista pela 1ª vez 3 medicamentos: o diclofenac, o 17-beta-estradiol e o 17-alfa-etinilestradiol, a fim de recolher dados de monitorização que facilitem a determinação das medidas adequadas para fazer face ao risco que essas substâncias constituem.^[8]

Os planos de monitorização são então **obrigatórios** segunda a lei, o que prova que o tema abordado ao longo deste trabalho, além de atual e importante é também urgente, pelo que, a sua discussão é de todo pertinente e necessária.

3. Consumo de fármacos

A utilização de “substâncias medicamentosas e tóxicas” teve origem com os primeiros humanos que utilizaram venenos extraídos de animais e plantas para a caça e para a guerra. A partir daí, a utilização de fármacos foi evoluindo e eles tornaram-se fundamentais para o aumento da esperança de vida. O aparecimento de muitas moléculas, das mais variadas classes terapêuticas, contribui para combater muitas das patologias com elevada mortalidade e para melhorar significativamente a qualidade de vida das populações. Com o passar do tempo, e com a contribuição da indústria que apareceu após a revolução industrial, houve um aumento significativo da produção destas substâncias bem como do seu potencial terapêutico.^[9]

Atualmente, os medicamentos para uso humano englobam uma enorme variedade de produtos farmacêuticos utilizados com a finalidade de curar, prevenir ou diagnosticar doenças em seres humanos. A nível mundial, o mercado farmacêutico tem expandido de maneira continuada. Tal crescimento tem ocorrido com maior rapidez nos países desenvolvidos, onde há mais disponibilidade de recursos públicos e privados para custear a farmacoterapia. O consumo de fármacos pode então variar entre os vários países não só em função da prevalência de certas doenças e das práticas clínicas mas também em função dos recursos existentes.^[9]

3.1. Consumo de fármacos em Portugal

O INFARMED publica anualmente estatísticas relativas ao consumo de medicamentos em Portugal. Através dos dados publicados é possível saber não só quais são as substâncias e os grupos terapêuticos mais vendidos mas também qual a forma como o consumo vai evoluindo no país ao longo dos anos. Vamos então analisar essa informação de forma esquemática. No gráfico (I) a seguir apresentado é possível observar a forma como o mercado do Serviço Nacional de Saúde (SNS) tem evoluído ao longo dos últimos 5 anos. Já

na tabela (I) estão representadas as 20 denominações comuns internacionais (DCI) com mais unidades dispensadas em 2013 pelo SNS dando uma noção das substâncias ativas mais consumidas em Portugal.

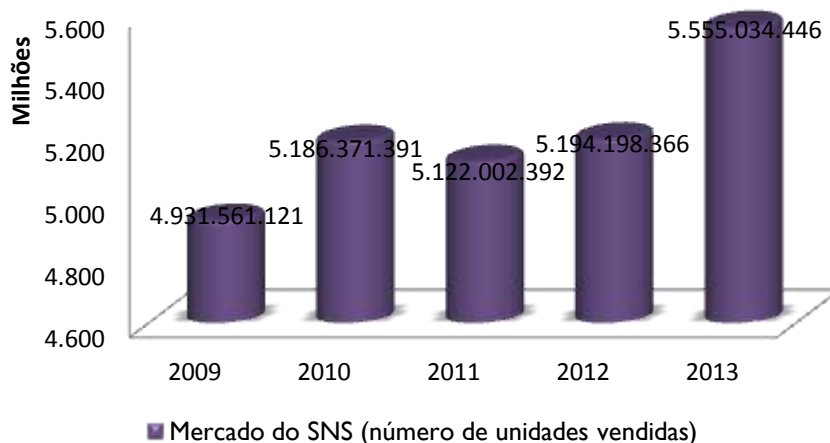


Gráfico I: Evolução do número de unidades vendidas pelo SNS ao longo dos últimos 5 anos (Adaptado de [10])

	DCI	Unidades dispensadas em 2013
1º	Sinvastatina	219.813.776
2º	Metformina	174.759.715
3º	Alprazolam	137.972.740
4º	Omeprazol	134.915.906
5º	Furosemida	92.036.470
6º	Pantoprazol	88.688.630
7º	Levotiroxina sódica	86.983.100
8º	Trimetazidina	78.441.161
9º	Beta-histina	77.979.780
10º	Atorvastatina	73.801.816
11º	Ácido Acetilsalicílico	73.586.876
12º	Lorazepam	72.279.930
13º	Glicazida	69.576.140
14º	Rosuvastatina	67.937.570
15º	Metformina+Vildagliptina	66.647.550
16º	Ibuprofeno	59.989.262
17º	Bisoprolol	58.407.214
18º	Alopurinol	57.357.150
19º	Bromazepam	55.773.920
20º	Amlodipina	54.637.586
	Restantes 1016 DCI	3.753.448.154
	Total	5.555.034.446 [4]

Tabela I: Os 20 DCI's mais vendidos pelo SNS em 2013 (Adaptado de [4])

Observando os dados do gráfico (I) anteriormente exposto constatamos que ao longo dos últimos 5 anos a tendência do mercado tem sido de crescimento, à exceção do ano de 2011 onde houve um ligeiro decréscimo. Podemos então concluir que o consumo de fármacos em Portugal tem vindo a aumentar nos últimos anos.^[10]

Por outro lado, analisando a tabela (I) dos 20 DCIs mais vendidos pelo SNS em 2013, percebe-se que os anti-dislipidémicos são dos fármacos mais vendidos em Portugal. A sinvastatina foi mesmo o medicamento mais vendido, mas também a atorvastatina e a rosuvastatina se destacaram com o 10º e o 14º lugares, respetivamente. Outras substâncias ativas como a metformina, o alprozolam e o omeprazol tiveram também um número significativo de embalagens dispensadas.^[4]

O elevado consumo dos anti-dislipidémicos é um fator muito importante para que vários estudos que avaliam a ocorrência de fármacos em águas analisem especificamente a presença e a persistência destes compostos em ambientes aquáticos.

4. Medicamentos como importante fonte de poluição ambiental

A utilização de produtos farmacêuticos de uso humano e veterinário leva à libertação dos seus princípios ativos, excipientes e metabolitos para o ambiente e, em particular, para o ambiente aquático.

Hoje em dia, são inúmeros os medicamentos produzidos anualmente em todo o mundo para serem consumidos por seres humanos e animais. Estes medicamentos são desenvolvidos para terem alguma resistência e assim manterem as suas propriedades químicas o tempo suficiente para que consigam exercer o efeito terapêutico pretendido no organismo alvo antes de serem inativados. Paradoxalmente, esta resistência, essencial para que o fármaco exerça o seu mecanismo de ação, é também responsável pela acumulação destes compostos no meio ambiente e, consequentemente, pelos efeitos tóxicos causados por essa acumulação.^[1]

4.1. Fontes de contaminação ambiental

Para compreender as consequências ambientais induzidas pelos fármacos, importa então analisar a forma como estes chegam ao ambiente aquático. Após a administração, uma parte significativa dos produtos farmacêuticos, tanto de uso humano como de uso animal, e dos seus metabolitos é excretada na urina e nas fezes atingindo diretamente o circuito da água através da rede de saneamento que os faz chegar até às ETARs.^[6] Este mecanismo,

apesar de ser o mais óbvio, não é o único pelo qual os fármacos atingem o ambiente, porém é o único que o ser humano não tem o poder de diminuir. Existem outras vias, designadas de mecanismos antropogénicos, que dependem diretamente das ações voluntárias do ser humano. Dentro destes temos:

- a eliminação incorreta de medicamentos não utilizados (fora de prazo ou indesejados) onde os fármacos ou são depositados no esgoto sendo depois lançados na rede de saneamento que os faz chegar às ETARs, tal como acontece na excreção, ou são eliminados através do lixo comum que posteriormente é levado para um aterro onde os medicamentos aparecem como contaminantes dos ecossistemas terrestres, e onde pode ocorrer lixiviação que provoque a contaminação da água circulante;^{[1][6]}

- a lavagem da pele após aplicação de formas farmacêuticas desenvolvidas para obtenção de efeito local. Uma vez o princípio ativo é dissolvido ou embebido em quantidades muito maiores que aquelas que o organismo consegue absorver, ao lavar posteriormente a pele os excedentes chegam à rede de saneamento;^[1]

- a aplicação de estrume como fertilizante. Uma vez que o estrume é constituído por excrementos de animais e que esses animais podem ter sido alvo de uma terapêutica medicamentosa, existe o risco tanto da contaminação direta do solo, como contaminação da água circulante, caso ocorram chuvas que formem produtos de lixiviação;^[1]

- a aquacultura, onde os fármacos utilizados são diretamente lançados em águas superficiais;^[1]

- e os efluentes das indústrias farmacêuticas e dos hospitais.^[1]

Assim sendo, parece que as regiões urbanas são as principais fontes de contaminação devido à proximidade de hospitais e ETARs. Contudo, a contribuição das regiões rurais onde a agricultura, a aquacultura e a pecuária representam modos de vida importantes, também não deve ser desvalorizada.^[1]

A figura (I) seguinte apresenta então um esquema de todos estes caminhos possíveis para os fármacos quando são descartados no meio ambiente.

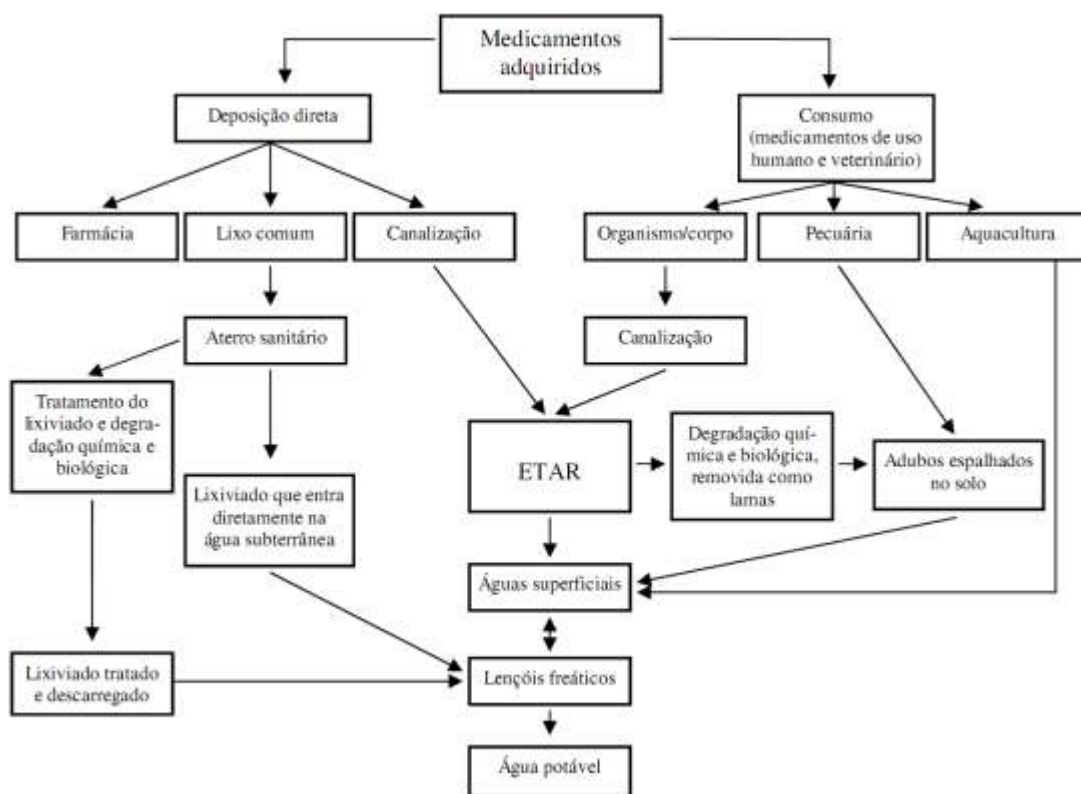


Figura 1 – Resumo das principais fontes e destinos ambientais dos fármacos (Adaptada de [1] e [11])

5. VALORMED

Todas as formas de contaminação derivadas diretamente de ações antropogénicas anteriormente referidas, podiam ser significativamente diminuídas. Para isso, bastava que as populações mudassem certos hábitos e modos de vida.

Foi então devido a esta consciencialização que, em 1999, foi criada a sociedade VALORMED. Esta sociedade, sem fins lucrativos, foi formada com o objetivo de diminuir a contaminação do ambiente provocada pela eliminação incorreta de medicamentos indesejados (uma das principais fontes de contaminação). É então a VALORMED que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, assim como dos materiais conexos, designados no Decreto-Lei n.º 366-A/97, de 20 de Dezembro. Desta forma, evita-se, que por razões de saúde pública, estes compostos estejam “acessíveis” como qualquer outro resíduo urbano.^{[14][18]}

Contudo, a intervenção da VALORMED abrange não só a recolha dos produtos fora de uso e das embalagens vazias entregues pelos cidadãos nas farmácias comunitárias ou gerados nas farmácias hospitalares, mas também das embalagens de medicamentos e

produtos de uso veterinário.^[14] Todos estes resíduos devem ser considerados especiais e, por isso, devem ser recolhidos seletivamente e sob o controlo farmacêutico para posteriormente serem processados em estações de tratamento adequadas e não passarem para o ambiente.^[15]

Processo

A VALORMED disponibiliza aos cidadãos contentores, que se encontram instalados nas farmácias comunitárias, onde se podem deixar embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Quando os contentores de recolha estão cheios são selados e entregues aos distribuidores de medicamentos que os transportam para as instalações adequadas e os retêm em contentores vedados. Estes contentores são depois transportados para um Centro de Triagem por um operador de resíduos.^[15]

No centro de triagem, os resíduos são separados de acordo com a sua classificação. Assim, o papel, o plástico, o vidro e as compósitas vão para a reciclagem enquanto os restantes resíduos são encaminhados para a incineração.^[15]

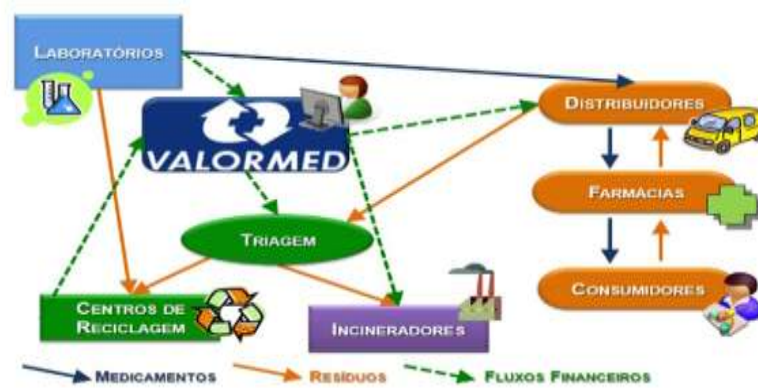


Figura 2 – Ciclo dos medicamentos e dos resíduos quando são encaminhados para a VALORMED
(Adaptada de [16])

Felizmente, as taxas de recolha destes resíduos, como se pode ver pelo gráfico 2, têm vindo a aumentar de ano para ano, o que demonstra que os cidadãos estão cada vez mais sensíveis e alertados para a prevenção e conservação do ambiente.^[17] Esperemos que esta tendência se mantenha de modo a minimizar o risco ambiental dos medicamentos.

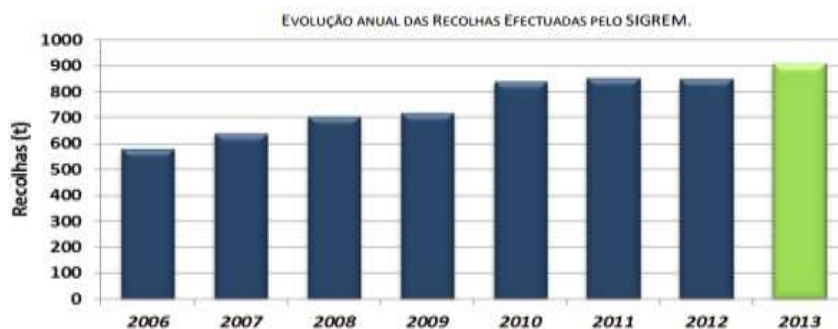


Gráfico 2: Evolução da recolha de resíduos ao longo dos últimos anos (Adaptado de [17])

6. Terapêutica anti-dislipidémica

Nesta secção vamos fazer uma revisão à terapêutica anti-dislipidémica. Contudo, embora existam outros medicamentos com o objetivo de diminuir os lípidos no sangue, esta análise resumir-se-á às estatinas e aos fibratos pois são estes que apresentam maior relevância a nível de contaminação ambiental.

Aqui, além de vermos os mecanismos de ação, analisaremos a farmacocinética, onde se inclui a excreção, para assim percebermos como os fármacos são eliminados e como, conseqüentemente, chegam ao ambiente.

6.1. Inibidores competitivos da HMG-CoA redutase – Estatinas

As estatinas são os fármacos mais eficazes e mais bem tolerados para o tratamento das dislipidémias. Dentro deste grupo temos a atorvastatina, a fluvastatina, a lovastatina, a pitavastatina, a pravastatina, a rosuvastatina, e a sinvastatina.^{[12][13]}

6.1.1. Mecanismo de ação

O seu principal efeito é a inibição da HMG-CoA redutase, condicionando uma redução do colesterol LDL e VLDL. A redutase medeia a primeira etapa da síntese do colesterol. Estes fármacos, tratando-se de análogos estruturais da enzima, inibem-na competitivamente, levando à diminuição da síntese de colesterol.^[12]

Além disso, induzem um aumento dos recetores LDL de alta afinidade aumentando a depuração do LDL e do VLDL remanescentes no sangue; aumentam o catabolismo de LDL e a extração hepática dos precursores das LDL (VLDL), reduzindo as LDL do plasma; e ainda diminuem os níveis de triglicérides e aumentam os níveis de HDL, embora de forma ligeira.^[12]

6.1.2. Farmacocinética

A absorção intestinal das estatinas varia entre 30% a 85%. Todas as estatinas, exceto a lovastatina e a sinvastatina, são administradas na forma ativa que inibe a HMG-CoA redutase, ou seja, na forma de β -hidroxiácidos. A lovastatina e a sinvastatina são administradas na forma de lactonas inativas, que serão posteriormente transformadas no fígado nos seus respetivos β -hidroxiácidos. Todas as estatinas sofrem um efeito de primeira passagem hepática extenso, reduzindo em grande parte a biodisponibilidade sistémica tanto das estatinas como dos seus metabolitos hepáticos. Assim sendo, a biodisponibilidade sistémica destes fármacos varia entre 5% e 30% da dose administrada.^[12]

Após a administração oral, o pico de concentração plasmática é atingido ao fim de 1 a 4 horas. A semi-vida das estatinas varia entre 1 e 4 horas, à exceção da atorvastatina e da rosuvastatina, para as quais as semi-vidas são de 14h e 19h, respetivamente. Estes elevados tempos de semi-vida podem contribuir para a sua maior eficácia na redução do colesterol plasmático. O fígado metaboliza todas as estatinas, e mais de 70% dos metabolitos são excretados pelo fígado com a sua posterior eliminação nas fezes.^[12]

6.2. Derivados do ácido fólico – Fibratos

Os fibratos constituem um grupo de substâncias com indicação terapêutica no tratamento da hipertrigliceridemia e da dislipidémias mista (alto colesterol e triglicédeos), especialmente quando o HDL é baixo. Neste grupo de fármacos temos o bezafibrato, o ciprofibrato, o etofibrato, o fenofibrato, e o gemfibrozil.^{[12][13]}

6.2.1. Mecanismo de ação

Alguns estudos sugerem que muitos dos efeitos dos fibratos sobre as lipoproteínas são mediados pela interação com o recetor nuclear, envolvido na regulação da transcrição de alguns genes, que é ativado por agentes proliferadores de peroxisomas (PPAR – Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Embora existam 3 isoformas do PPAR identificadas (α , β e γ), sabe-se que os fibratos se ligam ao PPAR α , que se expressa principalmente no fígado e no tecido adiposo multilocular, o que promove a estimulação da oxidação dos ácidos gordos, o aumento da produção e da ação da lipase lipoproteica (LPL) e a redução da expressão da apoproteína C-III (Apo CIII). O aumento da síntese da LPL leva ao aumento da remoção das lipoproteínas ricas em triglicédeos, e à redução da produção hepática da Apo CIII, que atua como inibidor do processo lipolítico e da remoção das

lipoproteínas mediada por recetores, levando a um aumento da remoção das VLDL. Quanto ao aumento dos níveis das HDL, mediado pelos fibratos, é devido à estimulação do PPAR α que promove o aumento da expressão das opoproteínas A-I e A-II.^[12]

A maioria dos fibratos tem também potenciais efeitos antitrombóticos, incluindo a inibição da coagulação e o aumento da fibrinólise. Estes efeitos podem contribuir para a redução de eventos cardiovasculares por mecanismos independentes do efeito anti-dislipidémico.^[12]

6.2.2. Farmacocinética

A absorção dos fibratos é rápida e eficiente mesmo quando eles são administrados juntamente com alimentos (>90%). A sua ligação éster é rapidamente hidrolisada, e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 a 4 horas após a administração oral. A semi-vida entre os vários fármacos difere significativamente, variando de 1 (gemfibrozil) até 20 horas (fenofibrato). Estas moléculas são amplamente distribuídas por todo o organismo, e as concentrações no fígado, rins e intestino são superiores às do plasma. A excreção é feita predominantemente na forma de conjugados com o ácido glucurónico, sendo que 60% a 90% da dose oral é excretada pela urina, enquanto que, doses menores são excretadas pelas fezes.^[12]

Após esta análise percebemos que grande parte destes fármacos e dos seus metabolitos é excretada ou pela urina ou pelas fezes que são diretamente lançadas no esgoto.

7. Destino ambiental

Como vimos anteriormente, os fármacos e os seus metabolitos são libertados no ambiente e muito em particular no ambiente aquático, das mais variadas formas.

Grande parte dos resíduos das águas residuais, incluindo os medicamentos, passa pelas ETARs. Estas estações têm cada vez mais um papel relevante no tratamento e eliminação de resíduos químicos, como os fármacos, na tentativa de minimizar o seu efeito negativo tanto para o ambiente como para os seres vivos.

Ao chegarem às ETARs as águas residuais passam por muitos processos de tratamento que podem eliminar os fármacos. Contudo, estudos de avaliação da eficiência das ETARs, que comparam os conteúdos dos afluentes e dos efluentes, mostram que as taxas de remoção nem sempre são de 100%. A eficácia dos processos depende tanto da tecnologia

utilizada como das propriedades das substâncias que se pretende remover. Assim sendo, a percentagem de eliminação destes compostos além de variar de substância para substância, varia também entre as ETARs uma vez que estas possuem diferenças nos vários processos de tratamento.^{[1][19]} Deve ainda ter-se em atenção que o facto de um produto farmacêutico não se encontrar no efluente de uma ETAR, não significa que ele tenha sido totalmente eliminado. Em algumas ocasiões os produtos ao serem degradados dão origem a metabolitos que não são detetados mas que, posteriormente, contaminam igualmente as águas superficiais.^[1]

Dado que muitas vezes os medicamentos nestas estações de tratamento ou não são totalmente removidos, ou são transformados em metabolitos ativos que são igualmente prejudiciais, as águas superficiais e subterrâneas são atingidas frequentemente com estas substâncias nocivas para o ambiente aquático. Nestas águas, os produtos entram em contato não só com os organismos aquáticos mas também com os humanos.

Contudo, também nestas águas superficiais os compostos farmacêuticos e os seus metabolitos sofrem alguns processos de degradação como fotólise, sedimentação, volatilização, dissolução, hidrólise, ação de bactérias entre outros. A eficácia destes processos depende muito tanto das propriedades físicas das substâncias como das condições ambientais.^[1]

Apesar de tudo isto, o fato de os medicamentos serem produzidos para resistirem à degradação biológica e assim alcançarem o efeito terapêutico pretendido no organismo alvo, faz com que eles, muitas vezes, consigam persistir e atingir a água potável embora passem por todos estes processos de degradação. Assim sendo, é fácil perceber o porquê da comunidade científica considerar este tipo de contaminação como um importante problema que merece especial preocupação a nível mundial. É necessário monitorar a presença destes fármacos, os seus efeitos sobre o ambiente e sobre a saúde pública, e sobretudo é necessário encontrar soluções. Uma dessas soluções passa por desenvolver métodos de tratamento capazes de aumentar a eficiência da eliminação de fármacos pelas ETARs para que assim se consiga diminuir a persistência dos produtos farmacêuticos no ambiente e, conseqüentemente, se consiga reduzir este problema de contaminação ambiental.

7.1. Estudos de monitorização

Vários estudos têm sido realizados em todo o mundo por diversos cientistas para monitorizar a presença de fármacos em águas. Nesta secção vamos fazer um cruzamento de

dados dos resultados obtidos em vários estudos relativamente aos fibratos e às estatinas, para assim percebermos qual o grau da sua ocorrência e da sua persistência.

Vejamos então exemplos de concentrações encontradas em alguns dos locais por onde os fármacos passam durante o ciclo que fazem no ambiente aquático.

7.1.1. Fibratos

Deteção no ambiente aquático

- **Gemfibrozil**

- Afluentes de ETARs (Suécia): 710 ng.L⁻¹ [20]
- Efluentes de ETARs (Suécia): 180 ng.L⁻¹ [20]
- Efluentes de hospitais e indústrias farmacêuticas (Taiwan): 760 ng.L⁻¹ [21]
- Rio Arade (Portugal): 10 ng.L⁻¹ [22]
- Águas superficiais (Coreia do Sul): 1,8 – 9,1 ng.L⁻¹ [23]
- Água potável (EUA): 0,43 ng.L⁻¹ [24]

Como se pode ver, este fármaco foi detetado em vários países, em diferentes locais e em diversas concentrações. Analisando os dados conseguimos perceber que a sua ocorrência no meio ambiente ocorre tanto em águas tratadas como em águas por tratar. Para comprovar isto mesmo, podemos pegar nos dados do estudo realizado por Bendz et al., na Suécia, onde as águas dos efluentes das ETARs continuam a apresentar Gemfibrozil, embora em menor quantidade que nos afluentes.^[20] Também em águas superficiais, rios e água potável o fármaco continua a estar presente, o que nos prova a sua persistência no meio aquático mesmo após os vários processos de tratamento por que passa.

- **Bezafibrato, Clofibrato, Fenofibrato**

- Efluentes de ETARs (Espanha): 40 – 130 ng.L⁻¹ – **Bezafibrato**^[25]
- Rio Douro (Portugal): 1,48 – 70,3 ng.L⁻¹ – **Fenofibrato**^[26]

Também estes fibratos, embora em menor escala, foram detetados em vários países por diversos cientistas. Também eles provaram resistir aos processos de tratamento das ETARs de forma a atingir os rios.

- **Ácido clofíbrico**

- Afluentes de ETARs (Reino Unido): < 20 – 651 ng.L⁻¹ [27]
- Efluentes de ETARs (Reino Unido): < 20 – 44 ng.L⁻¹ [27]
- Rio Pó (Itália): 0,4 – 5,77 ng.L⁻¹ [28]
- Água potável (Eslovénia): < 17 ng.L⁻¹ [29]

O ácido clofíbrico é o principal metabolito, com atividade terapêutica, de vários fibratos – clofibrato, etofibrato e etofilinclofibrato. Este metabolito tem sido detetado em afluentes de ETARs em níveis bastante elevados, sendo removido apenas em cerca de 50% durante os processos de tratamento. Assim sendo, devido à sua elevada persistência, é um dos maiores contaminantes farmacêuticos presentes nos efluentes de ETARs, sendo também detetado em águas superficiais, subterrâneas e até em água potável em concentrações consideráveis. [30]

7.1.2. Estatinas

Estudos de deteção de estatinas são limitados e restritos à **sinvastatina** e à **atorvastatina**. [1]

Deteção no ambiente aquático

- Afluentes de ETARs: 4 – 117 ng.L⁻¹ [31]
- Efluentes de ETARs: 1 – 59 ng.L⁻¹ [31]
- Águas superficiais: 1 ng.L⁻¹ [31]
- Água potável: 1 ng.L⁻¹ [31]

Embora existam menos dados e elas sejam menos persistentes do que, por exemplo, o ácido clofíbrico, consegue ainda assim perceber-se que elas também contaminam e persistem o tempo suficiente para interferir com os organismos do ambiente aquático (águas superficiais) e até mesmo com os seres humanos (água potável). [31]

8. Risco ambiental

Os produtos farmacêuticos têm sido reconhecidos como uma ameaça constante para a estabilidade ambiental. Embora os efeitos da exposição na saúde humana sejam ainda impossíveis de avaliar, sabe-se hoje que o consumo continuado de fármacos, mesmo que em

doses muito baixas, representa um perigo para a saúde pública.^[1] Muitos organismos aos quais os fármacos não se destinam possuem vias metabólicas, recetores ou biomoléculas semelhantes às dos humanos e animais a quem se destinam as terapêuticas, o que faz com que eles sejam expostos aos compostos que são libertados no ambiente em que se encontram. Estes fármacos podem então induzir uma variedade de mudanças fisiológicas, reversíveis ou não, em organismos aquáticos.^[22]

Para se avaliar de uma forma global os efeitos da toxicidade sobre os organismos não-alvo deveriam existir testes específicos que englobassem tanto os efeitos agudos (onde as taxas de mortalidade são frequentemente registadas) como os efeitos crónicos (onde se registam parâmetros como os índices de crescimento ou as taxas de reprodução). Contudo, os estudos sobre os efeitos agudos predominam relativamente aos estudos sobre os efeitos crónicos.^[1]

Nesta monografia, analisaremos com mais detalhe o risco ambiental associado à presença de anti-dislipidémicos em águas. Dentro deste grupo de fármacos escolheremos ainda aqueles que têm demonstrado ser mais frequentes, persistentes e prejudiciais para o meio aquático. Assim falaremos dos fibratos, o grupo mais frequentemente detetado no meio, e das estatinas.

8.1. Estudos de ecotoxicidade

8.1.1. Fibratos

Toxicidade em organismos aquáticos

Gemfibrozil			
Organismo	Parâmetro toxicológico	Concentrações de Ecotoxicidade	Ref Biblio
<i>Vibrio fischeri</i> (bactéria)	Inibição da bioluminescência	EC ₅₀ de 64,6 mg.L ⁻¹ após 24h de exposição	[11] [32]
<i>Chlorella vulgaris</i> (alga)	Inibição do crescimento	EC ₅₀ de 195 mg.L ⁻¹ após 24h de exposição	[11] [32]
<i>Daphnia magna</i> (crustáceo)	Imobilização	EC ₅₀ de 57,1 mg.L ⁻¹ após 24h de exposição	[11] [32]
<i>B. calyciflorus</i> (rotífero)	Inibição do crescimento populacional	EC ₅₀ de 0,44 mg.L ⁻¹ após 48h de exposição	[11] [33]
	Morte	LC ₅₀ de 77,30 mg.L ⁻¹ após 24h de exposição	
<i>T. platyurus</i> (crostáceo)	Morte	LC ₅₀ de 161,05 mg.L ⁻¹ após 24 de exposição	[11] [33]
<i>C. dubia</i> (crostáceo)	Inibição do crescimento populacional	EC ₅₀ de 0,53 mg.L ⁻¹ após 7 dias de exposição	[11] [33]

<i>P. subcapitata</i> (alga)	Inibição do crescimento	EC ₅₀ de 15,19 mg.L ⁻¹ após 72h de exposição	[11] [33]
<i>Carassius auratus</i> (peixe-dourado)	Redução de mais de 50% dos níveis de testosterona*	14 dias de exposição a uma concentração de 1,5 µg.L ⁻¹	[1]

*Demonstra que o fármaco também atua como desregulador endócrino

Bezafibrato, Clofibrato, Fenofibrato			
Organismo	Parâmetro toxicológico	Concentrações de Ecotoxicidade	Ref Biblio
<i>Danio rerio</i> (Peixe Zebra)	Diminuição do corpo da larva e alterações de outras características morfológicas	Quando exposto a concentrações entre os 0,5 mg.L ⁻¹ e 1 mg.L ⁻¹ de Clofibrato	[11] [34]
	As larvas apresentam comportamento letárgico		
<i>Danio rerio</i> (Peixe Zebra) e vários anfíbios	Interrupção do desenvolvimento embrionário devido à inibição da diferenciação celular	Concentrações na ordem dos µM são suficientes	[11] [34]

Ácido clofibrato			
Organismo	Parâmetro toxicológico	Concentrações de Ecotoxicidade	Ref Biblio
<i>Vibrio fischeri</i> (bactéria)	Inibição da bioluminescência	EC _{cn} de 100 000 µg.L ⁻¹ após 30 minutos de exposição	[30]
<i>T. pyriformis</i> (protozoário)	Inibição do crescimento	EC _{cn} de 175 000 µg.L ⁻¹ após 48h de exposição	[30]
<i>Daphnia magna</i> (crustáceo)	Alteração da mobilidade	EC _{cn} de 106 000 µg.L ⁻¹ após 48h de exposição	[30]
<i>Danio rerio</i> (Peixe Zebra)	Alteração da mobilidade	EC ₅₀ de 86 000 µg.L ⁻¹ após 48h de exposição	[30]
<i>P. subcapitata</i> (alga)	Inibição do crescimento	EC ₅₀ de 89 000 µg.L ⁻¹ após 96h de exposição	[30]

8.1.2. Estatinas

Toxicidade em organismos aquáticos

Sinvastatina			
Organismo	Parâmetro toxicológico	Concentrações de Ecotoxicidade	Ref Biblio
<i>Palaemonetes pugio</i> (camarão - larva)	Morte	LC ₅₀ de 1,18 mg.L ⁻¹ após 96h de exposição	[11] [35]
<i>Palaemonetes pugio</i> (camarão - adulto)	Morte	LC ₅₀ >10 mg.L ⁻¹ após 96h de exposição	[11] [35]
<i>Nitocra spinipes</i> (copépode)	Aumento significativo no tempo de desenvolvimento e comprimento do corpo	Quando exposto a concentrações entre 0,16 e 1,6 µg.L ⁻¹	[11] [36]
	Morte	LC ₅₀ de 0,81 mg.L ⁻¹ após 96h de exposição	
<i>Dunaliella tertiolecta</i> (alga)	Inibição do crescimento	EC ₅₀ de 22,8 µg.L ⁻¹ após 96h de exposição	[11] [37]

Atorvastatina			
Organismo	Parâmetro toxicológico	Concentrações de Ecotoxicidade	Ref Biblio
<i>Lemna gibba</i> (lentilha de água)	Alteração de parâmetros como a quantidade de clorofila A e carotenoides	LOEC de 300 µg.L ⁻¹ após 7 dias de exposição	[11] [38]

Verificou-se então que todos estes fármacos estão presentes em concentrações na ordem dos ng.L⁻¹ ou µg.L⁻¹ e que a estas concentrações eles podem representar uma ameaça para organismos não-alvo, principalmente a nível crónico. Assim sendo, é de extrema importância que se continue a tentar uma melhoria nos métodos de remoção destes “novos poluentes” para que as suas concentrações no meio aquático diminuam.

9. Conclusão & Perspetivas futuras

Ao longo desta monografia podemos perceber que atualmente, a presença de produtos farmacêuticos no meio aquático é uma realidade em discussão em todo o mundo. São vários os estudos de monitorização e de ecotoxicidade sobre a presença e a persistência de fármacos em águas publicados na literatura científica. Porém, há ainda falta de dados relativos à exposição a longo prazo de organismo não-alvo e, principalmente, relativos a uma exposição contínua que afete várias gerações. Num futuro próximo, a avaliação dos efeitos de toxicidade crónica deveria ser uma prioridade para a comunidade científica, pois são estes efeitos a uma exposição contínua que geram mais preocupação por poderem afetar toda uma população.

Falando mais especificamente sobre o grupo farmacoterapêutico que incide esta monografia, os anti-dislipidémicos, é também de referir a falta de dados referentes à presença e contaminação das estatinas. Embora elas sejam dos agentes de redução de lípidos no sangue mais utilizados em todo o mundo, os estudos sobre a sua toxicidade são quase inexistentes e limitados à sinvastatina e à atorvastatina.

Embora a pesquisa sobre estes “novos contaminantes” ainda não seja perfeita, a informação existente tem vindo a aumentar. Este conhecimento crescente vai permitindo melhorar a legislação e as técnicas de deteção e de eliminação dos fármacos das águas, de forma a proteger os seres humanos, o meio aquático, e os seres que nele habitam.

Como já foi referido, uma forma de diminuir esta contaminação é a correta eliminação dos fármacos não utilizados. Estes produtos devem ser encaminhados para a VALORMED em vez de serem eliminados no esgoto ou no lixo domésticos. Este é um gesto simples que em muito pode proteger não só o ambiente mas também o Homem. Cabe também a nós, enquanto farmacêuticos, consciencializar as pessoas da importância desta correta eliminação para que a população entregue, cada vez mais, os medicamentos que já não necessita nas farmácias, para que assim eles possam ser encaminhados para a VALORMED.

É necessária a comunicação efetiva entre os diferentes especialistas das academias, da classe farmacêutica e médica, das agências reguladoras, da organização mundial de saúde (OMS) da EMA e das entidades reguladoras da água.

Concluimos então que estes contaminantes emergentes constituem de facto uma ameaça e que cabe a todos, num esforço conjunto, melhorar e contrariar esta realidade.

10. Referências Bibliográficas

1. Santos, L.H.M.L.M., Araújo, A.N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., Montenegro M.C.B.S.M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J Hazard Mater* 175 (2010) 45–95.
2. Cimetiere, N., Soutrel, I., Lemasle, M., Laplanche A., Crocq A. Standard addition method for the determination of pharmaceutical residues in drinking water by SPE–LC–MS/MS. *Environmental Technology* (2013).
3. Regulamento (EU) n.º 1235/2010, de 15 de Dezembro de 2010. *Jornal Oficial da União Europeia*. Série L. N.º 348/I (2010).
4. INFARMED. Mercado de Medicamentos Genéricos em Portugal (Março de 2014). [Acedido a 20 de Maio de 2014]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTUDOS_REALIZADOS
5. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. *Diário da República*. 1ª série. N.º 167 (2006).
6. Proença, Paulo. Resíduos de medicamentos: Estudo de caso sobre comportamentos, atitudes e conhecimentos. Dissertação de Mestrado em Cidadania Ambiental e Participação, Universidade Aberta (2011).
7. CHMP. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. London, 20 January (2005). Disponível na Internet: <http://www.iss.it/binary/farm2/cont/guideline%20environmental%20risk%20assessment%20medicinal%20products.1109243627.pdf>.
8. Diretiva 2013/39/EU, de 12 de Agosto. *Jornal Oficial da União Europeia*. Série L N.º 226/I (2013).
9. Paiva, Orlando. Estudo ecotoxicológico de medicamentos e outros químicos de Farmácias. Dissertação de Mestrado em Toxicologia e Ecotoxicologia, Universidade de Aveiro (2009).
10. INFARMED. Análise do mercado de Medicamentos, em Ambulatório (Março de 2014). [Acedido a 20 de Maio de 2014]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO
11. Bound J.P. e Voulvoulis N. (2005). Household disposal of pharmaceutical as a pathway for aquatic contamination in the UK. *Environmental Health Perspectives*. 12: 1705-1711.
12. Brunton, L.L., Lazo, J.S. & Parker, K.L. (Eds.). *Goodman & Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Editora McGraw-Hill, 2006, 11ª Edição. Capítulo 35: 933-966.
13. INFARMED. *Prontuário Terapêutico 2013*, Ministério da Saúde: 229-239. [Acedido a 20 de Maio de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO>

14. VALORMED. Quem somos. [Acedido a 7 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>
15. VALORMED. Como fazemos – Processo. [Acedido a 7 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18>
16. VALORMED. Como fazemos – SIGREM. [Acedido a 7 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/19>
17. VALORMED. Relatórios e indicadores – Relatório de Atividades 2013. [Acedido a 7 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/relatorios-indicadores/detalhe/id/60>
18. Decreto-Lei n.º 366-A/97, de 20 de Dezembro. Diário da República. 1ª série. N.º 293 (1997).
19. Lindqvist N., Tuhkanen T., Kronberg L. Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters, *Water Res.* 39 (2005) 2219–2228.
20. D. Bendz, N.A. Paxeus, T.R. Ginn, F.J. Loge, Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Hoje River in Sweden, *J. Hazard. Mater.* 122 (2005) 195–204.
21. A.Y.-C. Lin, Y.-T. Tsai, Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities, *Sci. Total Environ.* 407 (2009) 3793–3802.
22. Pires J. Presença de fármacos no rio Arade Importância da sensibilização da população para este problema de saúde pública. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas, Universidade do Algarve (2012).
23. S.D. Kim, J. Cho, I.S. Kim, B.J. Vanderford, S.A. Snyder, *Water Res.* 41 (2007) 1013–1021.
24. M.J. Benotti, R.A. Trenholm, B.J. Vanderford, J.C. Holady, B.D. Stanford, S.A. Snyder, Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water, *Environ. Sci. Technol.* 43 (2009) 597–603.
25. M.J.M. Bueno, A. Aguera, M.D. Hernando, M.J. Gomez, A.R. Fernandez-Alba, Evaluation of various liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap mass spectrometry operation modes applied to the analysis of organic pollutants in wastewaters, *J. Chromatogr. A* 1216 (2009) 5995–6002.
26. Madureira, T.V., Barreiro, J.C., Rocha, M.J., Rocha, E., Cass, Q.B., Tiritan, M.E. Spatiotemporal distribution of pharmaceuticals in the Douro River estuary (Portugal). *Sci. Total Environ.* 408 (2010) 5513–5520.
27. Z. Moldovan, Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania, *Chemosphere* 64 (2006) 1808–1817.
28. D. Calamari, E. Zuccato, S. Castiglioni, R. Bagnati, R. Fanelli, Strategic survey of therapeutic drugs in the Rivers Po and Lambro in Northern Italy, *Environ. Sci. Technol.* 37 (2003) 1241–1248.

29. M.D. Hernando, E. Heath, M. Petrovic, D. Barcelo, Trace-level determination of pharmaceuticals residues by LC–MS/MS in natural and treated waters. A pilot-survey study, *Anal. Bioanal. Chem.* 385 (2006) 985–991.
30. Roque, A. Remoção de compostos farmacêuticos persistentes das águas efeitos no ambiente e na saúde humana. Dissertação de Mestrado em Engenharia do Ambiente, Universidade Nova de Lisboa (2009).
31. X.-S. Miao, C.D. Metcalfe, Determination of cholesterol-lowering statin drugs in aqueous samples using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* 998 (2003) 133–141.
32. J.L. Zurita, G. Repetto, A. Jos, M. Salguero, M. Lopez-Artigues, A.M. Camean, Toxicological effects of the lipid regulator gemfibrozil in four aquatic systems, *Aquat. Toxicol.* 81 (2007) 106–115.
33. M. Isidori, A. Nardelli, L. Pascarella, M. Rubino, A. Parrella, Toxic and genotoxic impact of fibrates and their photoproducts on non-target organism, *Environ. Int.* 33 (2007) 635–641.
34. Madureira, T.V., Rocha, M. J., Cruzeiro, C., Galante, M.H., Monteiro, R. A. F., Rocha, E. The toxicity potential of pharmaceuticals found in the Douro River estuary (Portugal): Assessing impacts on gonadal maturation with a histopathological and stereological study of zebrafish ovary and testis after sub-acute exposures. *Aquatic Toxicology* 105 (2011) 292–299.
35. P.B. Key, J. Hoguet, L.A. Reed, K.W. Chung, M.H. Fulton, Effects of the statin antihyperlipidemic agent simvastatin on grass shrimp, *Palaemonetes pugio*, *Environ. Toxicol.* 23 (2008) 153–160.
36. U. Dahl, E. Gorokhova, M. Breitholtz, Application of growth-related sublethal endpoints in ecotoxicological assessments using a harpacticoid copepod, *Aquat. Toxicol.* 77 (2006) 433–438.
37. M.E. DeLorenzo, J. Fleming, Individual and mixture effects of selected pharmaceuticals and personal care products on the marine phytoplankton species *Dunaliella tertiolecta*, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 54 (2008) 203–210.
38. R.A. Brain, D.J. Johnson, S.M. Richards, M.L. Hanson, H. Sanderson, M.W. Lam, C. Young, S.A. Mabury, P.K. Sibley, K.R. Solomon, Microcosm evaluation of the effects of an eight pharmaceutical mixture to the aquatic macrophytes *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum*, *Aquat. Toxicol.* 70 (2004) 23–40.